

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA SECUNDÁRIA AO VÍRUS DA HEPATITE B: RELATO DE CASO

ERTEL, Douglas Ertel¹
MADUREIRA, Eduardo²
REVERS, Aline Ferreira Leite³

RESUMO

A Hepatite B é uma doença viral causada pelo vírus HBV que possui tropismo pelas células hepáticas. A doença pode ser adquirida através do contato com sangue e outros fluidos corporais contaminados e a gravidade da mesma varia de acordo com as características imunológicas dos pacientes e das cepas virais. A forma aguda na maioria dos casos é assintomática, 20% dos casos desenvolvem a forma icterícia e apenas 0,2% evoluem para hepatite fulminante, um quadro de alta letalidade. Os principais sintomas são fadiga, náuseas, mal-estar, anorexia, adinamia, febre e os casos ficam bem caracterizados quando há presença de colúria, hipocolia fecal e icterícia. Durante essa fase os pacientes podem desenvolver anticorpos e eliminar os vírus circulantes ou então desenvolver a forma crônica da doença que dentre as principais complicações estão a cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular. A associação entre a infecção crônica pelo HBV e doenças renais foi descrita pela primeira vez em 1971 e até então pouco se sabe sobre os eventos que levam a injúria renal, porém está claro que há mecanismos imunológicos envolvidos na maioria das glomerulopatias. A glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) é caracterizada por alterações na membrana basal glomerular, na proliferação das células glomerulares e na infiltração leucocítica, principalmente do mesângio mas podendo afetar as alças capilares. A GNMP é responsável por 10 a 20% dos casos de síndrome nefrótica (proteinúria massiva com perda diária de 3,5g ou mais de proteínas, hipoalbuminemia com níveis plasmáticos de albumina menores que 3 g/dL, edema generalizado, hiperlipidemia e lipidúria).

PALAVRAS-CHAVE: glomerulonefrite membranoproliferativa, hepatite B, fisiopatologia.

SECONDARY MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS TO HEPATITIS B VIRUS: CASE REPORT

ABSTRACT

Hepatitis B is a viral disease caused by the HBV virus which possesses tropism by hepatic cells. The disease can be acquired through contact with blood and other contaminated body fluids and the severity of the disease varies according to the immunological characteristics of patients and viral strains. The acute form in most cases is asymptomatic, 20% of the cases develop icteric form and only 0.2% progress to fulminant hepatitis, a highly lethal condition. The main symptoms are fatigue, nausea, malaise, anorexia, adynamia, fever and the cases are well characterized when there is presence of coluria, fecal hypocholysis and jaundice. During this phase patients may develop antibodies and eliminate circulating viruses or develop the chronic form of the disease which among the main complications are cirrhosis, hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma. The association between chronic HBV infection and kidney disease was first described in 1971 and so far, little is known about the events leading to renal injury, but it is clear that there are immunological mechanisms involved in most glomerulopathies. Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) is characterized by alterations in the glomerular basement membrane, glomerular cell proliferation and leukocyte infiltration, mainly of the mesangium, but may affect the capillary loops. MPGN accounts for 10% to 20% of cases of nephrotic syndrome (massive proteinuria with daily loss of 3.5g or more of protein, hypoalbuminemia with plasma levels of albumin <3 g / dL, generalized edema, hyperlipidemia and lipiduria).

KEYWORDS: membranoproliferative glomerulonephritis, hepatitis B, pathophysiology.

1. INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma doença viral que pode desenvolver quadros patológicos agudos e crônicos que do ponto de vista clínico e laboratorial são bem semelhantes porém apresentam diferenças quanto a epidemiologia e a evolução do quadro clínico e consequentemente possuem formas diferentes de tratamento e acompanhamento. Dentre as principais complicações da hepatite B crônica temos a cirrose, a falência hepática e os carcinomas hepáticos. No entanto existem algumas manifestações secundárias ainda mais raras e com mecanismos fisiopatológicos ainda não muito esclarecidos, como as nefropatias. A glomerulonefrite membranoproliferativa secundária ao vírus da hepatite B é um tipo de nefropatia raro e ainda com poucas referências que auxiliem no diagnóstico e tratamento dos pacientes afetados.

O tema do referido trabalho serão as estratégias terapêuticas utilizadas para tratar o caso base em sua fisiopatogenia e esquema terapêutico. Justifica-se a realização deste estudo por se tratar de um tipo de nefropatia de incidência pouco frequente, que apresenta uma terapêutica responsiva, com excelente prognóstico, mas que a estratégia de tratamento varia de acordo com a resposta do organismo. Sendo assim, é relevante a publicação de novos relatos de caso, como maneira de contribuir clinicamente e bibliograficamente.

O objetivo geral da pesquisa é descrever o caso clínico de glomerulonefrite membranoproliferativa secundária ao vírus da hepatite B, como fonte de informação e conhecimento, considerando a raridade deste tipo de nefropatia, tendo

¹ Acadêmico de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. dr.ertel@hotmail.com

² Professor Orientador eduardo@fag.edu.br

³ Professora Co-orientadora Médica ali.fl@hotmail.com

como objetivos específicos realizar a descrição evolutiva do paciente estudado, analisar a história clínica desse paciente e suas evoluções, comparando-as com outros casos descritos na literatura científica atual e avaliar a estratégia terapêutica utilizada no caso.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 MATERIAL E MÉTODO

O presente trabalho se encontra em cumprimento com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, visto se tratar de pesquisa com ser humano. Previamente à sua realização, este foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FAG – Faculdade Assis Gurgacz, através do protocolo 60338216.1.0000.5219. Estudo de caso comparativo com abordagem qualitativa e longitudinal. Será realizada através da análise da evolução do quadro clínico do paciente desde a sua admissão no Centro Especializado em Doenças Infecto Parasitárias (CEDIP) até o presente momento. Isso será realizado pela análise de prontuários e exames já existentes dos mesmos. A técnica bibliográfica terá como base científica artigos encontrados em banco de dados do PUBMED, MEDLINE, MEDSCAPE, BIREME e SCIELO, dos últimos 10 anos, bem como literaturas atualizadas que descrevem as citadas patologias.

2.2 DESCRIÇÃO DO CASO

I.C.B., 32 anos, masculino, 2º grau incompleto, residente de Guaraniaçu (zona rural), agricultor, estado civil solteiro. Encaminhado de outro serviço no dia 18/10/2011 para o Centro Especializado em Doenças Infecto Parasitárias (CEDIP) com diagnóstico de Hepatite B (sorologias: HBsAg positivo, AntiHBe total positivo e Anti-Hbs -). Foram solicitados novos exames para confirmação do diagnóstico além de outros exames laboratoriais para avaliação geral. Paciente retorna ao consultório no dia 11/05/2012 trazendo exames realizados no dia 01/10/2011 que confirmaram o diagnóstico de hepatite B, o hemograma apresentava-se normal, PCR aumentada (66,900 UI/ml log 4,83) e eletrocardiograma normal. Ao exame físico apresentava 72kg, bom estado geral, eupneico, abdome flácido e sem visceromegalias, aparelho cardiovascular sem particularidades, edema de membros inferiores ++/4 que apareceu há 5 meses coincidindo com o aumento da pressão arterial (PA) 140/80 mmHg. Paciente fazendo uso de omeprazol, domperidona, hidroclorotiazida e espironolactona. Foram solicitados novos exames (ultrassonografia abdominal, endoscopia digestiva alta, PCR, proteínas totais e frações, albumina, controle de PA e avaliação cardiovascular, entre outros exames laboratoriais).

Em 14/06/2012 paciente retorna com os exames. Ultrassonografia abdominal com presença de líquido em quantidade moderada na pelve e fossa hepatorenal, presença de nódulo hipodenso adjacente ao baço compatível com pequeno baço acessório. Endoscopia digestiva alta demonstrando gastrite enantemática difusa antral moderada. PCR aumentada (45000 UI/ml log 4,65) e demais exames dentro da normalidade. Solicitação de tomografia abdominal, novo PCR, sorologias para hepatite autoimune (Ac, antimitocondrial, Antimusculo liso, FAN) e ferritina.

Retorna em 12/08/2012 com exames, clinicamente estável. A tomografia abdominal revelou sinais de hepatomegalia homogênea, baço acessório, rins dentro da normalidade e líquido livre na cavidade abdominal. As sorologias para hepatite autoimune vieram não reagentes, VHS 40mm/h e ferritina 414 µg /l. Solicitado proteinúria de 24 horas que foi realizada em 07/08/2012 resultando em uma proteinúria de 9835,2mg/24h. Foi prescrito furosemida (40mg uma vez ao dia), espironolactona (25mg de 12 em 12 horas) para controle pressórico e redução de edema, e prescrito Entecavir 0,5mg por dia para tratamento da Hepatite B. Paciente retorna em dois dias apresentando-se em bom estado geral, bom controle pressórico (130x80 mmHg), redução de ascite e edema de membros inferiores. Paciente foi encaminhado para nefrologista devido as alterações de proteinúria e solicitado retorno após consulta com o mesmo.

Paciente retorna no dia 27/08/12 trazendo avaliação realizada pelo nefrologista o qual suspeitou de glomerulonefrite secundária ao vírus da Hepatite B. O mesmo solicitou biópsia renal e imunofluorescência, as quais foram realizadas no dia 11/12/12 trazendo diagnóstico de glomerulonefrite membranoproliferativa. Paciente inicia o tratamento para a nefropatia com uso de prednisona 20mg de 6 em 6 horas.

No dia 20/05/2013 paciente retorna para avaliação. Apresentando bom estado geral, fácies cushingóide, pressão arterial 140x80 mmHg, abdome flácido sem visceromegalias e com descompressão brusca negativa, edema em membros inferiores ++/4, em uso de prednisona 20mg de 6 em 6 horas, espironolactona 25mg 1 vez ao dia, furosemida 40mg ao dia e entecavir 0,5mg uma vez ao dia. Foi solicitado retorno com PCR, proteinúria de 24 horas, hemograma completo e transaminases. Paciente retorna com exames laboratoriais que apresentaram PCR 16 UI/mol log 1,21 e Proteinúria de 24 horas de 17231 mg/24h e os demais dentro da normalidade. Paciente foi reencaminhado para o nefrologista que sugeriu a troca de prednisona por micofenolato (360mg 2 comprimidos de 12 em 12 horas).

Paciente retorna no dia 05/07/13 para reavaliação. 65kg, refere melhora do edema e pressão arterial (120x70 mmHg durante a consulta), assintomático, abdome flácido sem visceromegalias, descompressão brusca negativa,

membros inferiores sem edema. Em uso de micofenolato 360mg 2 comprimidos de 12 em 12 horas. Redução da proteinúria para 6667,05 mg/24h. A conduta realizada reintroduziu o uso de prednisona 20mg de 8 em 8 horas e aumentou-se a dose de micofenolato para 500mg de 12 em 12 horas.

Retorno no dia 16/10/13 69kg, paciente em tratamento para Hepatite B desde dezembro de 2012 (entecavir 0,5mg 1x/dia) e para glomerulonefrite secundária ao HBV em uso de prednisona 60mg/dia e micofenolato 1000mg de 12 em 12 horas. Exames laboratoriais normais, exceto proteinúria de 24h (24382,0 mg/24h). Paciente refere cansaço fácil, fraqueza, tonturas e redução da acuidade visual. Abdome flácido sem visceromegalias, PA 130/90mmHg, membros inferiores com presença de edema +/4. Conduta: manter tratamento, avaliação oftalmológica, prescrição de levimizole 150 mg em dias alternados (profilaxia estrogiloidose), trazer novos exames em 3 meses.

Retorno dia 11/03/14 para reavaliação, refere continuidade do tratamento com nefrologista com prednisona 20mg 3cp/dia, micofenolato 500mg 2cp 12/12, enalapril 10mg 12/12, espironolactona 25mg 1x/dia, entecavir 0,5mg 1x/dia. Exame físico apresenta bom estado geral, fácies cushingoide, pressão arterial 130/80mmHg, membros inferiores sem edema. Proteinúria de 24h: 8364 mg/24h. Conduta: manter tratamento, orientações gerais, retorno com novo PCR e frações hepáticas.

Paciente retorna no dia 08/05/2014 com exames laboratoriais: PCR não detectável; TGO 21,3 U/L; TGP 45,8 U/L; HDL 67,9 mg/dL, Colesterol total 317,7 mg/dL; LDL 203,8 mg/dL; Triglicerídeos 233,5 mg/dl; alfa-feto proteína 1,2 ng/mL; TAP 100%; creatinina 1,11 mg/dl; Ureia 37,4mg/dL; albumina 3,2 g/dL. Paciente em bom estado geral, queixando-se de cansaço fácil. Exame físico sem particularidades. Iniciado tratamento com sinvastatina 20mg/dia.

Em retornos subsequentes o paciente relata ausência de queixas e traz sempre exames laboratoriais, que, com exceção da proteinúria de 24 horas, mostravam se dentro da normalidade. A seguir temos os valores de proteinúria de 24 horas avaliados cronologicamente:

- 10/06/2014: 6552,9 mg/24h;
- 15/07/2014: 3536 mg/24h;
- 20/10/2014: 2053,8 mg/24h;
- 07/07/2015: 4589 mg/24;
- 11/12/2015: 3620 mg/24h;

3. DISCUSSÃO

As hepatites virais são patologias causadas por variados agentes etiológicos, que têm em comum o hepatotropismo (afinidade pelo fígado). Do ponto de vista clínico e laboratorial são bem semelhantes porém apresentam diferenças quanto a epidemiologia e a evolução do quadro clínico (FERREIRA, SILVEIRA, 2004). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2004 cerca de 2 bilhões de pessoas já haviam tido contato com o vírus da hepatite B (HBV) e que os portadores crônicos resultavam em um número de 325 milhões que em 2010 subiu para 360 milhões (ASSUNÇÃO, *et al.*, 2012).

A hepatite B pode ser adquirida através do contato com sangue e outros fluídos corporais (sêmen, saliva) contaminados, a transmissão ocorre pelas vias parenterais, sexuais e vertical (transmissão transplacentária e durante o parto) (FRANCISCO, *et al.*, 2015). A incidência da infecção e os meios de transmissão variam de acordo com as populações. A maioria das infecções é adquirida durante o período perinatal ou nos primeiros anos de vida, fazendo com que a chance de infecção após os 5 primeiros anos de vida, embora existente, seja praticamente insignificante. O HBV é um vírus DNA pertencente à família hepadnaviridae e possui tropismo pelas células hepáticas (hepatócitos). A gravidade da doença varia de acordo com inúmeros fatores tanto do hospedeiro como do vírus (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2006).

Após um período de incubação que varia de 45 a 180 dias vírus da hepatite B pode desenvolver o quadro de hepatite aguda, que é, na maioria das vezes, assintomática e anictérica. Apenas 20% desenvolvem o quadro icterico e cerca 0,2% evoluem para hepatite fulminante, uma forma grave e de alta letalidade (FERREIRA; BORGES, 2007). A maioria dos casos cursa com presença de fadiga, náuseas, mal-estar, anorexia, adinamia, febre. No entanto, fica bem caracterizado quando há presença de colúria, hipocolia fecal e icterícia. É nesse momento que há aumento das aminotransferases (ALT/TGP e AST/TGO), com predomínio de ALT/TGP, o que demonstra lesão hepática (BRASIL, 2005). Nessa fase também há o surgimento dos anticorpos anti-HBcAg IgM e IgG que auxiliam o diagnóstico da doença. A icterícia tende a desaparecer dentro de 20 a 30 dias. Alguns indivíduos produzem anticorpos suficientes para inibir a replicação viral e conseguem eliminar o vírus da circulação sanguínea antes da mesma se tornar crônica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2006).

A evolução para a forma crônica depende da idade no momento da infecção. Dos infectados na idade adulta, 5% de imunocompetentes e 20% dos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tornam-se portadores crônicos. A infecção perinatal e durante o primeiro ano de vida tendem a cronificar em 90% e 20-50% dos casos,

respectivamente. A maioria, cerca de 70%, dos portadores de hepatite B crônica evoluem para estabilização da doença enquanto 30% apresentação evolução para cirrose e destes, um quarto desenvolve descompensação hepática em 5 anos e até 10% desenvolvem carcinoma hepatocelular (LEE, 1997).

Para realização do diagnóstico temos alguns exames laboratoriais essenciais. As aminotransferases (ALT/AST) refletem lesão celular ou necrose dos hepatócitos e estarão elevadas em algum momento da infecção aguda (MATTOS e DANTAS, 2001). Segundo Motta (2009) as aminotransferases estarão elevadas até duas semanas antes do período sintomático. A alfafetoproteína apresenta valores elevados em pacientes portadores de hepatite crônica com desenvolvimento de hepatocarcinoma (MINAS GERAIS, 2007).

O diagnóstico pode ser firmado a partir de testes sorológicos (pesquisa de antígenos e anticorpos) e moleculares (pesquisa qualitativa e quantitativa do DNA viral). Os testes mais utilizados são os imunoenzimáticos (ELISA). Pode também ser feita pesquisa de antígenos no tecido hepático (HBsAg e HBcAg) através de imunohistoquímica (GONÇALES; CAVALEIRO, 2006). Além disso, para a avaliação da doença crônica e da eficácia do tratamento é possível dosar a carga viral através de técnicas de PCR e PCR em tempo real. (LOK; MACMAHON, 2007).

Segundo a Sociedade Brasileira de Infectologia (2006) durante o curso da doença o organismo irá produzir uma série de anticorpos que poderão ser utilizados para o diagnóstico da hepatite B, assim como os antígenos virais. Os principais anticorpos desenvolvidos são: anti-HBc, anti-HBe e o anti-HBs. Em indivíduos recentemente infectados o único marcador sorológico presente é o HBsAg, durante 3 a 5 semanas após a exposição ao vírus. Em cerca de 2 a 6 semana, antes do surgimento da icterícia, além do HBsAg surge o marcador HBeAg indicando presença do vírus e sua infecção. Durante essas fases ocorre o maior período de transmissibilidade. O HBcAg é um antígeno que não pode ser detectado no soro e os anticorpos anti-HBcAg IgM surgem no início dos sintomas. A presença do HBeAg na corrente sanguínea indica que o vírus está se replicando, porém sua ausência não descarta a replicação. O anticorpo anti-HBs na maioria das vezes indica imunidade à doença. Nos indivíduos com hepatite B crônica o antígeno HBsAg e o anti-HBc permanecem positivos durante toda a vida

A associação entre a infecção crônica pelo vírus da hepatite B e doenças renais foi descrita pela primeira vez em 1971 (COMBES, STASTNY e SHOREY, 1971). Pouco se sabe sobre os agentes etiológicos e os eventos que levam a injúria renal, porém está claro que mecanismos imunológicos participam da grande maioria das formas de glomerulopatias (NEILSON, COUSER, 2001). A glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) é uma nefropatia caracterizada por alterações na membrana basal glomerular, na proliferação das células glomerulares e na infiltração leucocítica principalmente do mesângio, mas podendo afetar as alças capilares. A GNMP é responsável por 10 a 20% dos casos de síndrome nefrótica (proteinúria massiva com perda diária de 3,5g ou mais de proteínas, hipoalbuminemia com níveis plasmáticos de albumina menores que 3 g/dL, edema generalizado, hiperlipidemia e lipidúria). A GNMP pode ser dividida em primária ou idiopática (Tipo I na qual há desenvolvimento de complexos imunes e ativação das vias clássica e alternativa do complemento ou Tipo II ativação da via alternativa do complemento) ou secundária (associada a distúrbios sistêmicos e agentes etiológicos conhecidos, invariavelmente Tipo I) (ABBAS, *et al.*, 2010).

Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (2005) a síndrome nefrótica é caracterizada pela presença de edema devido a hipoalbuminemia (< 3,0 g/dL), secundária a proteinúria (> 3,0 g/24h). A partir dessa definição é necessário a determinação da creatinina sérica, das proteínas séricas (proteínas totais e frações ou eletroforese), proteinúria de 24 horas e realização de um exame ultra-sonográfico renal. Feito o diagnóstico de síndrome nefrótica é necessário identificar a origem etiológica e para isso são solicitados os seguintes exames: hemograma, glicemia, exame de fezes, pesquisa de anticorpos antinucleares, sorologias para hepatites B e C, sífilis, HIV e outras doenças infecciosas com base na suspeita clínica. À biópsia, a glomerulonefrite membranoproliferativa tipo 1 pode apresentar as seguintes alterações:

- Microscopia óptica: celularidade mesangial e aumentada duplicação das alças capilares.
- Imunofluorescência: C3, imunoglobulinas variadas.
- Microscopia eletrônica: depósitos subendoteliais e interposição mesangial.

Em casos de nefropatia é necessário realizar o controle dietético com restrição de sódio, restauração do volume extracelular (uso de diuréticos de alça e infusões de albumina), controle da pressão arterial, prevenção de complicações imediatas e tardias e limitar progressão da insuficiência renal. O tratamento específico da GNMP primária é com uso de corticoides (prednisona) em altas doses por 6 a 12 semanas, enquanto a GNMP secundária deve ser tratada de acordo com a etiologia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2005).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se então, que embora seja uma complicação rara, a Glomerulonefrite membranoproliferativa secundária ao vírus da hepatite B não tratada leva a uma deterioração progressiva da função renal, que pôde ser observada pelo aumento progressivo da proteinúria até o momento do diagnóstico e tratamento específico. Para suspeita de diagnóstico

da nefropatia foi essencial a realização de exames físicos, laboratoriais e radiológicos, sendo que os principais achados que levaram a suspeita e então realização de biópsia para confirmação foram edema de membros inferiores, elevação da pressão arterial, ascite, além do controle da proteinúria e a presença de líquido livre na cavidade abdominal.

O paciente apresentava alterações em exame físico e laboratoriais que se enquadravam no diagnóstico de síndrome nefrótica como definido: proteinúria massiva com perda diária de 3,5g ou mais de proteínas hipoalbuminemia com níveis plasmáticos de albumina menores que 3 g/dL, edema generalizado, hiperlipidemia e lipidúria. Sendo que a GNMP é responsável por 10 a 20% dos casos de síndrome nefrótica (ABBAS, *et al.*, 2010)

Após o diagnóstico confirmado por biópsia conforme explica a Sociedade Brasileira de Nefrologia (2005) e a sorologia positiva para a Hepatite B, foi confirmado a ligação entre as duas patologias. Em um primeiro momento o uso de prednisona não foi efetivo para o controle das lesões renais observado pelo aumento contínuo da proteinúria de 24 horas e também da presença de sinais e sintomas (edema, hipertensão) e então foi instituída a terapia com uso de micofenolato, além do tratamento específico para a Hepatite B. Posteriormente a prednisona foi reinserida mostrando que a terapia combinada (prednisona e micofenolato) foi mais eficaz no controle da excreção renal de proteínas, ou seja, retardou a progressão das lesões renais.

Ainda, é importante lembrar que segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (2005) em casos de nefropatia é necessário realizar o controle dietético com restrição de sódio, restauração do volume extracelular (uso de diuréticos de alça e infusões de albumina), controle da pressão arterial, prevenção de complicações imediatas e tardias e limitar progressão da insuficiência renal. O tratamento específico da GNMP primária é com uso de corticoides (prednisona) em altas doses por 6 a 12 semanas, enquanto a GNMP secundária deve ser tratada de acordo com a etiologia.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; KUMAR, V.; COTRAN, R. S.; ASTER, J. C.; ROBBINS, S. L. **Robbins e Cotran: Patologia - Bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

ASSUNÇÃO, A. A.; ARAÚJO, T. M.; RIBEIRO, R. B. N.; OLIVEIRA, S. V. S. Vacinação contra hepatite B e exposição ocupacional no setor saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais. **Rev Saúde Pública**. 2012; 46(4):665-73.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 40 p. – (Série B. Textos Básicos de Saúde).

COMBES, B.; STASTNY, P.; SHOREY, J.; *et al.* **Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane**. *Lancet* 1971; 2:234-7.

FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Rev Bras Epidemiol**. 2004; 7(4):473-87.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Avanços no Tratamento da Hepatite pelo Vírus B. **R. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 40, n. 4, p. 451-62, jul./ago. 2007

FRANCISCO, P. M. S. B.; DONALISIO, M. R.; GABRIEL, J. O.; BARROS, M. B. A. Hepatitis B vaccination in adolescents living in Campinas, São Paulo, Brazil. **Rev. bras. epidemiol.** vol.18 no.3 São Paulo July/Sept. 2015

FONSECA, J. C. F. História Natural da Hepatite B Crônica. **R. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 40, n. 6, p. 672-677, nov./dez. 2007.

GONÇALES, N. S. L.; CAVALEIRO, N. P. Marcadores Sorológicos da Hepatite B e sua Interpretação. **Braz. J. infect. Dis.**, Salvador, v. 10, n. 1, p. 19-22, ago. 2006.

LEE, W. Hepatitis B vírus infection. **N Engl Med** 1997; 337:1733- 1745.

LOK, A. S. F.; MACMAHON, B. J. Chronic Hepatitis B. **Hepatology**, Baltimore, v. 45, n. 2, p. 507-539, Jan. 2007.

MATTOS, A. A.; DANTAS, W. **Compêndio de Hepatologia**. Sociedade Brasileira de Hepatologia. São Paulo: Fundação BYK, 2001. 919 p.

MINAS GERAIS. **Guia Estadual de Orientações Técnicas das Hepatites Virais**. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, Superintendência de Epidemiologia, Gerência de Vigilância Epidemiológica. Belo Horizonte, MG, 2007.

MOTTA, V. T. **Bioquímica Clínica para o Laboratório**. 5 ed. Caxias do Sul: Médica Missau. 2009

NEILSON, E. G.; COUSER, W. G. **Immunologic Renal Diseases**, 2. ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 2001

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Diagnóstico e Manuseio da Hepatite B (e Delta). **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**. Salvador; Contexto, v. 10, ago/2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. São Paulo; Tec-Art Editora, v. 27, n. 2, supl. 1, jun/ 2005